



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2010

Die molekularen Mechanismen des Sehens

Zerbe, O

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-35603>

Book Section

Originally published at:

Zerbe, O (2010). Die molekularen Mechanismen des Sehens. In: Egli, W M; Tomkowiak, I. Sinne. Zürich: Chronos, 63-78.

Werner M. Egli und Ingrid Tomkowiak (Hg.)

Sinne

Redaktionelle Mitarbeit: Helene Mühlestein

Sonderdruck

CHRONOS

Der vorliegende Sammelband enthält Beiträge der Ringvorlesung
der Privatdozierenden an der Universität Zürich im Herbstsemester 2008.

Gefördert mit Mitteln der Hochschulstiftung Zürich und
des Zürcher Universitätsvereins (ZUNIV).

Informationen zum Verlagsprogramm:
www.chronos-verlag.ch

© 2010 Chronos Verlag, Zürich
ISBN 978-3-0340-0983-6

Inhalt

Sinn, Sinne, Sinnessysteme – Bedeutungen, Perspektiven, Themen <i>Werner M. Egli</i>	7
Ohne Sinne kein Sinn und keine Sinne ohne Sinn <i>Erwin Sonderegger</i>	23
Sinneswahrnehmung und Moral. Phänomenologische und theologische Überlegungen zur Ethik <i>Markus Huppenbauer</i>	45
Die molekularen Mechanismen des Sehens <i>Oliver Zerbe</i>	63
Blicke aus Bildern. Fallstudien zu Franz von Lenbach, Candida Höfer und Franz Gertsch <i>Wolfgang Kersten</i>	79
Hören – eine entwicklungspsychologische Perspektive <i>Stefanie Stadler Elmer</i>	97
Die Wahrnehmung der Sprachlaute <i>Stephan Schmid</i>	123
Bambus als Achse des Sinnessystems in einer indigenen Psychologie des Himalajas. Die Sunuwar und ihr Sinn für Kommunikation <i>Werner M. Egli</i>	147
Körper und Sinne in der Kochkunst. Konzepte mittelalterlicher Nahrungsmitteldiätetik <i>Dorothee Rippmann</i>	167
Mit Herzen, Mund und Händen. Liedkultur und Biografie im christlichen Kontext <i>J. Jürgen Seidel</i>	197

Patient und technikorientierte Medizin am Beispiel der Urologie.
Verlieren wir unsere Sinne?

Hubert John 217

Die Sinne des Tieres. Ein neuer Ansatz im Tierschutz

Michael Hässig 223

Autorinnen und Autoren 229

Oliver Zerbe

Die molekularen Mechanismen des Sehens

Die optische Wahrnehmung hat für unser tägliches Leben eine überragende Bedeutung. In Zeiten, in denen ein Grossteil der Kommunikation über Computer und das Internet läuft, wird das Sehen sogar noch wichtiger. Das Sehen ist eine immerwährende Erfahrung, die uns dermassen selbstverständlich erscheint, dass wir uns ihrer häufig gar nicht mehr bewusst sind und erst leidvoll im Falle einer Augenverletzung oder in der Dunkelheit daran erinnert werden.

Der Sehprozess stellt einen Vorgang enormer Komplexität dar. Zugleich zeigt er auch in wunderbarer Art und Weise auf, welch fantastische biologische Prozesse die Natur in der Evolution hervorgebracht hat. Gutes Sehen ist immer von entscheidender Bedeutung für das Überleben der biologischen Spezies gewesen, und somit wurden die involvierten Prozesse durch Selektion über Jahrmillionen immer weiter optimiert. In diesem Beitrag sollen die physiologischen Grundlagen des Sehvorganges vorgestellt werden. Anschliessend werden die Vorgänge in der Netzhaut auf molekularer Ebene im Detail geschildert. Ich möchte dem Leser zudem auch einige der Methoden der modernen Strukturbiologie vorstellen, um zu zeigen, auf welchem Wege die Wissenschaftler zu ihren Kenntnissen gelangt sind.

Grundzüge der biologischen Signalleitung

Es gibt verschiedene Formen der Signalleitung im Körper. Bei manchen werden bestimmte chemische Botenstoffe, die Hormone, ausgeschüttet, die dann in der Regel über den Blutkreislauf verteilt werden. Da das Blutsystem weit verzweigt ist, ist der Transport wenig zielgerichtet und auch relativ langsam. Besonders bekannt ist zum Beispiel das Adrenalin, das vom Körper in Stresssituationen ausgeschüttet wird. Hormone werden in bestimmten Drüsen vom Körper produziert, so z. B. in der Hypophyse, in der Schilddrüse, den Nebennieren, der Bauchspeicheldrüse, den Eierstöcken oder den Hoden. Chemisch gesehen sind Hormone Aminosäurederivate, Steroide, Peptide oder Fettsäurederivate. Es gibt aber andere Prozesse, bei denen es (lebens)wichtig ist, dass das Signal extrem schnell weitergeleitet wird und zielgerichtet an einen bestimmten Ort gelangt.

Solch ein Vorgang ist das Sehen oder die Schmerzempfindung, wenn man sich die Haut verbrennt. Hier wird die Nervenleitung gewählt, bei der ein Signal entlang der Nervenbahnen (der Axone) vom Entstehungsort an die Zielzelle als elektrischer Impuls weitergeleitet wird. Im Grossen und Ganzen kann man diesen Vorgang mit dem Fliessen von elektrischem Strom entlang eines Kabels vergleichen. Bevor das Ziel erreicht ist, muss aber noch ein kleiner Unterbruch, der synaptische Spalt zwischen der Nervenzelle und der Zielzelle, überwunden werden. Dazu werden Neurotransmitter ausgeschüttet, die dann sehr schnell über den winzigen Spalt zu den Rezeptoren auf der Zielzelle diffundieren. Da das Neuron über das Axon direkt mit der Zielzelle verbunden ist, gelangt das Signal auch nur zu dieser bestimmten Zelle.

Beim Sehen werden Lichtreize, die durch Photonen ausgelöst werden, in elektrische Impulse in den Nervenleitern umgewandelt. Das Gehirn als «zentraler Computer» wandelt die Nervenreize dann in bestimmte Assoziationen um. Wir kennen alle die Streiche, die uns das Gehirn manchmal dabei spielt, und die als optische Täuschungen bekannt sind: Schauen Sie, wenn Sie das nächste Mal Wandern gehen, doch einmal auf den Boden vor sich beim Gehen. Dann halten Sie an und werfen einen Blick auf die Bäume in der Ferne. Diese scheinen sich auf Sie zu zu bewegen, weil das Gehirn zuvor beim Blick auf den Boden den ständig auf sie zukommenden Hintergrund zu kompensieren versucht hat. Ich werde aber im Weiteren bewusst die (recht komplizierte) Neurobiologie ausklammern und mich in diesem Beitrag insbesondere denjenigen Prozessen zuwenden, bei denen die Lichtreize mittels Photorezeptoren in biochemische Prozesse umgewandelt werden. In der Folge werden die dabei freigesetzten Botenstoffe benutzt, um eine elektrische Spannungsdifferenz zu erzeugen, die dann das Aktionspotential für die Nervenleitung generiert.

Die Anatomie des Auges

Bevor wir weiter in die Molekular- und Strukturbiologie eintauchen, wollen wir uns das Auge kurz ein wenig genauer anschauen.¹ Das Auge funktioniert eigentlich ein wenig wie eine Fotokamera. Die Kamera bündelt das einfallende Licht in den Linsen im Objektiv und bildet es auf eine lichtempfindliche Schicht auf dem dahinter befindlichen Film ab. Die Funktion des Objektivs übernimmt im menschlichen Auge die Pupille und Augenlinse an der Frontseite des Augenkörpers. Das einfallende Licht gelangt dann auf die Augenhinterwand, die Netzhaut, auch Retina genannt. Die Netzhaut lässt sich als sphärischer Film verstehen, nur dass die lichtempfindlichen Elemente darauf nicht gleichmässig verteilt sind. Es sollte hier übrigens auch noch kurz vermerkt werden, dass das

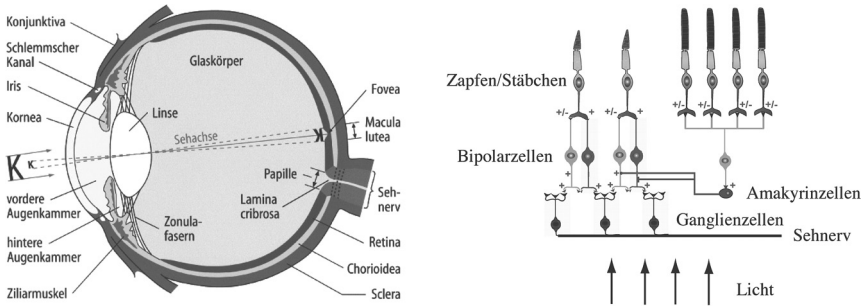


Abb. 1: Links: Ansicht des Auges im Querschnitt (Quelle: Links: R. F. Schmidt / G. Thews: *Physiologie des Menschen*. Heidelberg, 27. Auflage 1997, Abb. 16-5). – Rechts: Anordnung von Stäbchen/Zapfen, Bipolarzellen und Ganglien/Amakyrinzellen in der Retina. Zu beachten ist, dass das Licht von der den Stäbchen/Zapfen abgewandten Seite her einfällt (grösstenteils eigene Darstellung).

gesamte einfallende Licht durch einen *einzig* Glaskörper geleitet wird. Insekten zum Beispiel haben dagegen Komplexaugen. Sie besitzen viele einzelne Linsen, und die räumliche Abbildung wird unter anderem dadurch erreicht, dass die Lichtreize durch verschiedene Linsen auf unterschiedliche Nervenbahnen gelenkt werden. Im menschlichen Auge findet dagegen die räumliche Auflösung durch Abbildung auf unterschiedliche Regionen der Netzhaut statt.

Die Photorezeptoren

In der Retina eingelagert sind die Photorezeptoren.² Diese befinden sich in den äusseren Segmenten der Stäbchen und Zapfen. In der Retina sind etwa 100 Millionen Stäbchen und 5 Millionen Zapfen enthalten. Stäbchen und Zapfen enthalten die Photopigmente, mit denen wir uns später noch sehr viel genauer befassen wollen. Im Moment soll uns mehr interessieren, dass Stäbchen und Zapfen unterschiedliche Funktionen haben und auch an unterschiedlichen Orten in der Netzhaut anzutreffen sind. Die Zapfen sind fast ausschliesslich in der Sehgrube anzutreffen und nehmen zur Peripherie hin rasch ab. Die Sehgrube befindet sich direkt hinter der Pupille, senkrecht auftreffende Lichtstrahlen fallen daher direkt auf die Sehgrube. Die Zapfen sind sehr dicht platziert, woraus sich eine hohe Auflösung in diesem Bereich ergibt. Zapfen sind aber leider auch relativ lichtunempfindlich. Es ist eine tägliche Erfahrung, dass man zum Lesen gutes Licht braucht. Ist das Licht schlecht, so nimmt scheinbar nicht nur die Empfindlichkeit, sondern auch die Schärfe des Sehens ab, die Buchstaben verschwimmen vor den

Augen. Diese Tatsache liegt darin begründet, dass zum Sehen hauptsächlich eben genau jener Bereich, der eine gute Auflösung erlaubt, nämlich die Sehgrube, benutzt wird. Nimmt man ein bedrucktes Stück Papier zur Hand und hält es seitlich neben das Gesicht, wird man es nicht lesen können. Sobald es langsam in die Mitte des Gesichtsfeldes bewegt wird, werden die Buchstaben schärfer! Übrigens sind die Photopigmente in den Stäbchen und Zapfen auch unterschiedlich: Mit dem in den Stäbchen befindlichen Rhodopsin werden wir uns noch genauer beschäftigen.

Am Rande des Gesichtsfeldes können wir zwar schlechter Details erkennen, dafür sehen wir dort besser in der Dunkelheit. Die niedrigere Auflösung und die damit einhergehende Zunahme der Empfindlichkeit hängen mit der Verschaltung der Photorezeptoren über die Bipolarzellen zusammen. Es ist nämlich nicht so, dass jedes Stäbchen oder jeder Zapfen seine eigene Nervenbahn ansteuert, sondern insbesondere die Stäbchen werden untereinander verschaltet. Dadurch summiert sich der Nervenreiz einzelner Stäbchen, und die Empfindlichkeit nimmt daher zu. Weil aber mehrere Stäbchen untereinander verschaltet sind, kann das Gehirn nicht mehr eindeutig lokalisieren, von exakt welchem Stäbchen der Lichtreiz nun eigentlich wirklich empfangen wurde, und die Auflösung, d.h. die Fähigkeit feine Details zu erkennen, sinkt. Zapfen in der Sehgrube sind dagegen 1:1 mit den Ganglienzellen verschaltet, und daher braucht es einen stärkeren Lichtreiz, um eine biochemische Antwort zu generieren. Dafür lassen sich damit aber gut Details erkennen, wie dies unter anderem zum Lesen gebraucht wird.

Die Zapfen enthalten übrigens drei verschiedene Photopigmente, deren jeweilige Empfindlichkeit besonders hoch für blaues, grünes oder rotes Licht ist. Deshalb sind die Zapfen auch für die Erkennung von Farben zuständig. Aus den drei genannten Farben lassen sich durch additive Farbmischung alle anderen Farben darstellen. So manch einer kennt das vielleicht aus Grafikprogrammen am Computer, in denen man für die Bildschirmdarstellung häufig das additive RGB (**rot-grün-blau**) Farbmodell wählt. Weniger bekannt ist, dass nicht alle Tiere gleich gut Farben sehen können. Ratten, Kaninchen, Hunde und verschiedene Käfer sind völlig farbenblind. Katzen, Mäuse, Fliegen, Huftiere und Reptilien haben ein eingeschränktes Farbsehen. Bienen haben Photorezeptoren, die auch für ultraviolette Licht empfindlich sind, das wir Menschen nicht sehen können, sondern meist nur durch den schmerzhaften Sonnenbrand auf andere Weise erfahren.

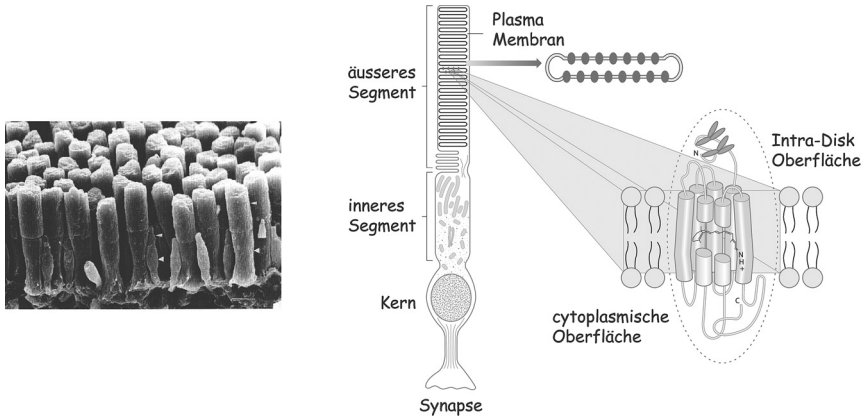


Abb. 2: Links: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Stäbchen (Quelle: R. Wehner / W. Gehring: Zoologie. Stuttgart 1995). – Rechts: Schematische Darstellung eines Stäbchens. In der Spitze im äusseren Segment befinden sich die Disk-Membranen, in denen die Rhodopsin-Moleküle eingelagert sind. Am anderen Ende befindet sich die Synapse, über die das Signal weitergeleitet wird (Quelle: P.A: Hargave: Rhodopsin. In: Encyclopedia of Life Sciences 2001, www.els.net).

Biophysikalische Methoden zur Strukturermittlung³

Wie bereits oben beschrieben, sind in der Netzhaut die Photorezeptorzellen eingelagert. Deren Signale werden auf chemischem Weg durch Botenstoffe über die Synapsen weitergeleitet. Von dort wird das Signal über Bipolarzellen und im weiteren Verlauf über Amakyrinzellen und Ganglienzellen, deren Funktion hier nicht weiter erklärt werden soll, auf den Sehnerv und von dort an den visuellen Cortex, einen für die Bildverarbeitung im Gehirn zuständigen Bereich, weitergeleitet. Woher kennen wir diese Komponenten eigentlich? Nun, ein Teil der Erkenntnisse wurde in zahlreichen (elektro-) physiologischen Experimenten gesammelt. Manche dieser Komponenten können wir aber auch im Lichtmikroskop erkennen. Für den Verständnisprozess ist es sehr hilfreich, wenn wir die Dinge tatsächlich sehen können, auch wenn wir dazu ein Hilfsmittel benötigen wie etwa ein Mikroskop. Ein Schnitt der Retina unter dem Lichtmikroskop lässt die Umrisse der Stäbchen und Zapfen erkennen, genauere Details bleiben allerdings verborgen. Dies hängt mit der Auflösung des Lichtmikroskops zusammen. Sie ist durch die Wellenlänge des Lichtes begrenzt, das bedeutet, 2 Objekte lassen sich nur dann auflösen, wenn ihr Abstand grösser als die Wellenlänge des benutzten Lichtes ist (siehe Abb. 2).

Der sichtbare Bereich des Lichtes liegt zwischen 400 und 700 nm (1 nm ist ein Milliardstel Meter), und folglich können keine Objekte, die kleiner als ungefähr $0.5\ \mu\text{m}$ sind, erkannt werden. Damit bleibt die Welt der Moleküle und Atome für derartige Techniken verschlossen (ein Atom ist in etwa ein Ångström, ein Zehntel Nanometer, im Durchmesser gross). Es ist schon lange bekannt, dass man für die Beobachtung sehr kleiner Objekte Strahlung kürzerer Wellenlänge benutzen muss. Davon Gebrauch machen die Elektronenmikroskope, bei denen ein Elektronenstrahl die Funktion des Lichtes übernimmt. Natürlich lassen sich in diesem Fall keine Glaslinsen zur Bündelung des Strahles einsetzen, stattdessen werden Magnetlinsen benutzt. In der Rasterelektronenmikroskopie wird die Oberfläche des Objektes mit einer sehr dünnen Metallschicht bedampft, damit der Elektronenstrahl besser reflektiert wird. Die erhaltenen Bilder sind in der Tat eindrucksvoll: Stäbchen und Zapfen lassen sich wunderbar erkennen, und die Form entspricht tatsächlich derjenigen von Tannenzapfen oder Zylindern! Wird das zu untersuchende Objekt stark gekühlt, so spricht man von der Kryo-Elektronenmikroskopie. Eine erste Struktur von Rhodopsin mit reduzierter Auflösung wurde mit dieser Technik Anfang der 1990er Jahre ermittelt. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine weitere erstaunliche Technik entwickelt, die es erlaubt, die Umrisse von Molekülen mechanisch zu ertasten, das Rasterkraftmikroskop. Dabei wird eine sehr feine Spitze über die Oberfläche eines Objektes bewegt und die Kraft gemessen, mit der die Feder ausgelenkt wird. Steht ein Teil eines Moleküls zum Beispiel aus der Ebene heraus, so wird beim Abtasten die Feder nach oben gedrückt. Diese winzigen Effekte lassen sich mit erstaunlicher Präzision messen. Mit Hilfe dieser Technik gelang es, die relative Anordnung der Rhodopsin-Moleküle in den Diskmembranen zu vermessen. Die in diesem Absatz beschriebenen Methoden sind übrigens alle an unsere tägliche Erlebniswelt angelehnt. Wenn auch der technische Aufwand zu ihrer Realisierung immens ist, so bereitet uns das Verständnis dieser Methoden weniger Mühe.

Ganz anders ist das bei zwei weiteren Methoden, die zur Strukturbestimmung von Molekülen mit atomarer Auflösung geeignet sind: Eine der Techniken ist die Röntgenkristallographie, bei der die sehr viel energiereichere und kurzwelligere Röntgenstrahlung eingesetzt wird. Eine zweite Methode ist die Kernresonanzspektroskopie, bei der man sich die Eigenschaft bestimmter Atomkerne, sich im Magnetfeld auszurichten, zu Nutze macht.

Die Kristallographie ist eng mit dem Namen von Konrad Wilhelm Röntgen (1845–1923) verbunden, der 1901 für seine Arbeiten den Physiknobelpreis erhielt. Besonders berühmt wurde eine Röntgenaufnahme der Hand seiner Frau, die ihren Ehering erkennen lässt. In der Medizin hat die Röntgentechnik erfolgreich Einzug gehalten, weil sie Details der Knochen sichtbar macht. In den Naturwissenschaften wurde die Technik als eine der wichtigsten Methoden zur

Strukturaufklärung bekannt. Benötigt wird ein Einkristall des zu untersuchenden Moleküls. In einem solchen Einkristall sind die einzelnen Moleküle wie auf den Punkten eines Gitters regelmässig angeordnet. Die Röntgenstrahlung wird von den Atomen der Moleküle gebeugt und hinterlässt nach dem Durchtritt durch die Probe auf einem Photofilm ein Muster, das mit der Anordnung der Atome im Kristallgitter zusammenhängt. Der Röntgenstrahl wird durch Wechselwirkung mit der Elektronenhülle der Atome in seiner Richtung abgelenkt. Zwei elektromagnetische Wellen, die von benachbarten Atomen abgelenkt wurden, können sich in bestimmter Art und Weise gegenseitig verstärken oder auslöschen (Interferenz), die Positionen von Abschwächung und Verstärkung hängen dabei vom Atomabstand ab. Das kann mit einem kleinen Experiment nachvollzogen werden: Man taucht einen Finger in ein mit Wasser gefülltes Waschbecken. Es entstehen konzentrische (Wellen)Kreise. Nimmt man nun einen Finger der anderen Hand und taucht beide Finger gleichzeitig ein, überlagern sich die beiden Wellenringe in charakteristischer Art und Weise! Mittels aufwendiger mathematischer Methoden lassen sich die Elektronendichten der untersuchten Moleküle/Kristalle z. B. Rhodopsin aus diesen Mustern berechnen. Da man die Struktur der Aminosäuren kennt, kann man diese dann in die berechneten Elektronendichten modellieren und so die Gesamtstruktur bestimmen. Schon früh liessen sich mit dieser Technik die Positionen von Natrium und Chloratomen im Kochsalzgitter mit hoher Präzision bestimmen. Sehr viel mehr Zeit musste verstreichen, bis die Struktur des ersten Proteins mittels Kristallographie ermittelt war: Max Perutz gelang 1959 die Strukturaufklärung des roten Blutfarbstoffes, des Hämoglobins, wofür er 1962 den Nobelpreis für Chemie erhielt. Die Photorezeptoren gehören zur Klasse der Membranproteine, und die Herstellung von Einkristallen aus Membranproteinen ist leider immer noch besonders schwierig. Deshalb ist es auch nicht weiter verwunderlich, dass erst im Jahre 2000 die Strukturaufklärung des Rhodopsin, des Photopigments aus den Stäbchen, durch die Arbeitsgruppe von Krzysztof Palczewski gelang.⁴ In den letzten beiden Jahren sind noch 5 weitere Kristallstrukturen dieser Proteinklasse bekannt geworden. Die Photopigmente gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, denen wir uns später noch genauer zuwenden werden. Hier soll aber noch angemerkt werden, dass diese Rezeptoren eine herausragende pharmakologische Rolle in der Signalleitung spielen und dass mehr als die Hälfte aller Medikamente an solche Rezeptoren bindet.

Eine weitere Technik zur Strukturaufklärung von Proteinen ist die magnetische Kernresonanz (englisch NMR [nuclear magnetic resonance] Spektroskopie). Die Entwicklung dieser Technik ist eng mit der Stadt Zürich verbunden. Felix Bloch, der in Zürich aufwuchs, seine bahnbrechenden Entdeckungen aber später in Stanford machte, sowie die Forscher Richard Ernst und Kurt Wüthrich

der ETH Zürich bekamen 1952, 1991 und 2002 Nobelpreise für ihre Beiträge zur Entwicklung dieser Technik. Das grundlegende Prinzip dieser Methode besteht darin, dass bestimmte Atomkerne, z. B. die allgegenwärtigen Wasserstoffatome, ein kleines magnetisches Moment besitzen, das sich in Gegenwart eines angelegten Magnetfeldes ausrichtet, so ähnlich wie es eine Kompassnadel im Erdmagnetfeld tut. Dabei kreisen diese kleinen Elementarmagnete um die Magnetfeldachse mit einer bestimmten Frequenz, die sich sehr genau messen lässt. Man kann aber nicht nur die Rotation dieser Spins um die Magnetfeldachse messen, sondern auch deren räumliche Nachbarschaften ermitteln. Kennt man die Abstände der Wasserstoffkerne zueinander im Molekül, lässt sich daraus dessen Struktur berechnen. Die apparativen Anforderungen dieser Technik sind immens, und die stärksten der heute gebräuchlichen Magnete sind über 4 Meter hoch! Die NMR-Spektroskopie ist übrigens als Standardmethode zur Aufklärung der Reaktionsprodukte in der heutigen Synthesechemie unersetzlich. Röntgenkristallographie und NMR-Spektroskopie haben massgeblich zu unserem heutigen Verständnis der modernen Strukturbiologie beigetragen. Das besonders Faszinierende an diesen Techniken ist, dass sie mit mathematischen Methoden Strukturen ermitteln, also auf Wegen, die im Gegensatz zur Mikroskopie wenig mit unserer täglichen Erlebniswelt zu tun haben! Wir verstehen also die Funktionsweise dieser Sinne mittels Methoden, die diese Sinne selbst gar nicht mehr direkt benötigen.

Proteinstrukturen als die Sprache der Biologie

Insbesondere die Röntgenkristallographie hat uns in den letzten Jahren äusserst wertvolle Erkenntnisse zur Struktur der Photorezeptoren geliefert. Bevor wir uns die Strukturen genauer ansehen wollen, möchte ich hier noch kurz darlegen, wie die Biologie bestimmte Funktionen durch Strukturen beziehungsweise durch Strukturänderungen kodiert und welche Bausteine sie dafür benutzt. Die Photorezeptoren gehören zur Klasse der Membranproteine. Proteine stellen Biopolymere dar, also Moleküle, die modular aus bestimmten anderen Molekülen, den Aminosäuren, aufgebaut sind.⁵ Im Gegensatz zum Polyethylen, das zum Beispiel für die Herstellung von Plastiktüten verwendet wird, sind Proteine aus 20 *verschiedenen* Bausteinen, den 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren, aufgebaut. Diese werden an ihren beiden Enden mit weiteren Aminosäuren verknüpft und somit wie Perlen auf einer Kette aneinandergereiht. Jede einzelne dieser Aminosäuren ist aus einer begrenzten Anzahl von Atomen, den kleinsten Bausteinen der Chemiker, aufgebaut. Je nach Art der verwendeten Bausteine wie auch ihrer Reihenfolge, der Aminosäuresequenz, entsteht ein ganz spezifisches

Protein. Die kleinsten der natürlich vorkommenden Polypeptide sind circa 30 Aminosäuren lang. Es werden aber auch Proteine angetroffen, die mehrere tausend Aminosäuren umfassen. Proteine einer bestimmten Sequenz bilden häufig eine gut definierte dreidimensionale Struktur, und es ist diese Struktur, die für die biologische Funktion verantwortlich ist. Man darf zu Recht die Proteinstrukturen als die Sprache des Lebens bezeichnen! Darin stellen die Atome die Buchstaben dar, aus denen Wörter, nämlich die Moleküle (in unserem Falle die Aminosäuren) gebildet werden. Wörter werden in der Sprache zu Sätzen zusammengefügt, die eine bestimmte Aussage machen. In der Strukturbiologie sind diese Sätze die Sekundärstrukturelemente. Sekundärstrukturelemente definieren die lokale Geometrie der Proteinkette. Im Prinzip kann die Kette gestreckt sein oder sie kann auch gewunden sein. Im ersteren Fall sprechen wir von *beta*-Strängen, die in schematischen Abbildungen der Strukturen meist als Pfeile dargestellt sind. Die Proteinkette kann sich aber auch winden, so wie dies eine Wendeltreppe tut, in diesem Fall sprechen wir von einer *alpha*-Helix. Daneben gibt es noch Schleifen (engl. turns), die *alpha*-Helices und *beta*-Stränge miteinander verbinden, sowie längere Loops oder weniger geordnete Bereiche. In einem gefalteten Protein sind diese Sekundärstrukturelemente in ganz charakteristischer Art und Weise gegeneinander gepackt, man bezeichnet die resultierende Struktur als Tertiärstruktur. Die Tertiärstruktur entspricht dem Kapitel in einem Buch, sie erzählt ihre eigene Geschichte, d.h. sie hat eine eigene unabhängige Funktion. Ein Organismus als das Buch des Lebens beherbergt viele verschiedene Proteine, die ganz unterschiedliche Funktionen haben und in ihrem Zusammenspiel ein dynamisches System bilden. Übrigens konnte Christian Anfinsen 1954 an Hand des Proteins Ribonuklease zeigen, dass die Struktur eines Proteins eindeutig in seiner Aminosäuresequenz kodiert ist. Man kann durch Zugabe von bestimmten Chemikalien wie zum Beispiel Harnstoff die Struktur des Proteins zerstören, man sagt, es wird entfaltet und nimmt keine wohl definierte Struktur mehr ein. Wird der Harnstoff dann wieder entfernt, so bildet sich die ursprüngliche Struktur zurück (das funktioniert allerdings nicht bei allen Proteinen spontan, manche brauchen dazu Hilfsenzyme, die Chaperone). Es spielt auch keine Rolle für die Struktur, ob das Protein im Körper in den biologischen Proteinsynthesefabriken, den Ribosomen, erzeugt wurde, oder ob es chemisch im Labor synthetisiert wurde: Die Struktur ist immer die gleiche. Die Blaupause für die Erzeugung eines Buches ist die Druckwalze, auf ihr sind die einzelnen Buchstaben in Bleiplatten eingraviert, und durch das Pressen der Druckerwalzen über das Papier wird die Information aufs Papier gedruckt. Die Blaupausen des menschlichen Lebens sind andere Biopolymere, die Desoxyribonukleinsäuren (DNA). Sie sind aus anderen chemischen Bausteinen als die Proteine aufgebaut. Jeweils drei ihrer Bausteine zusammen, die

salopp auch als Basen bezeichnet werden, kodieren exakt für eine bestimmte Aminosäure. Die Entschlüsselung der gesamten menschlichen chromosomalen DNA wurde im Jahre 2000 abgeschlossen und stellt einen Meilenstein in der Erkenntnis der modernen Biologie dar. Da der Code, mit denen Aminosäuren verschlüsselt werden, bekannt ist, lassen sich mit der Kenntnis der DNA Sequenz im Prinzip alle möglichen Proteinsequenzen vorhersagen, auch von solchen Proteinen, die noch nicht bekannt sind. Die DNA lässt sich somit zu Recht als die Blaupause des Lebens bezeichnen!

Die Struktur der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Doch nun zurück zu den Photorezeptoren: Wie bereits erwähnt gehört Rhodopsin zur Klasse der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs).⁶ Strukturell gesehen ist Rhodopsin ein hauptsächlich helikal strukturiertes Protein.⁷ Die Polypeptidkette bildet sieben Helices, die jeweils die Membran durchqueren, und die beiden Enden der Kette befinden sich auf unterschiedlichen Seiten der Membran. Membranen stellen normalerweise die Umgrenzungen von Zellen dar, quasi wie die Mauern eines Hauses. Membranen verhindern, dass das Zellinnere (das Zytosol) nach aussen tritt und helfen so, Zellen als autonome Funktionseinheiten zu separieren. Im Fall von Rhodopsin bilden die Membranen die Grundgerüste für die Scheiben (Disks) in den äusseren Segmenten der Zapfen, in die die Rhodopsin-Moleküle eingelagert sind. Die chemischen Bestandteile der Membranen, die Phospholipide, sind ähnlich wie die Detergenzien in Waschmitteln aufgebaut: Sie besitzen einen wasserlöslichen Teil, der nach aussen, und einen fettlöslichen Teil, der ins Innere der Membran zeigt. Zwei Phospholipid-Moleküle sind am fettlöslichen Ende zusammengelagert, so dass eine Doppelschicht entsteht. Die Phospholipide schwimmen dabei quasi auf der wässrigen Phase. Man kann sich das Ganze so vorstellen wie die Plastikkugeln, die manchmal als Abdeckungen für Schwimmbäder verwendet werden. Sie isolieren das Wasser, bilden zugleich aber ein sehr dynamisches System. Taucht man in den Pool ein, werden die Kugeln zur Seite geschoben, und der Schwimmer kann sich immer noch relativ frei im Wasser bewegen. Ganz analog verhalten sich die chemischen Komponenten der Membran-Doppelschichten: Sie lassen die Einlagerung von Proteinen zu, und in einem gewissen Masse können die Proteine sich auch in dieser Schicht bewegen. In den GPCRs formen die einzelnen Helices Kontakte miteinander und sind daher gegeneinander gepackt. Auf beiden Seiten befinden sich Loops (Schlaufen), welche die Helices miteinander verbinden.

Die Aktivierung der Photorezeptoren

Das Rhodopsin enthält noch ein weiteres Molekül: das Retinal, das chemisch mit dem Protein verknüpft ist. Retinal selbst ist keine Aminosäure, sondern ein Carotinoid. Es wird letztendlich aus dem Betacarotin gewonnen, einem wichtigen Bestandteil von Karotten, das im Übrigen auch für deren charakteristische Farbe verantwortlich ist. Betacarotin wird im Körper zu Retinol umgewandelt, das auch als Vitamin A bekannt ist. Retinol stellt einen Alkohol dar, der im Körper zu Retinal, einem Aldehyd, metabolisiert wird. Dieses reagiert dann in spezifischer Art und Weise mit einer Aminosäure des Opsins, das ist diejenige Form des Rhodopsin, die kein Retinal kovalent gebunden enthält. Die Chemie der *beta*-Carotinoide wurde von Paul Karrer erforscht, dem ehemaligen Vorsteher des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Zürich, dem auch der Autor dieses Beitrages angehört. Paul Karrer erhielt 1937 für seine grossartigen Beiträge zur Chemie der Carotinoide, Flavine und der Vitamine A und B2 1937 den Nobelpreis für Chemie.

Fällt ein Lichtphoton auf Rhodopsin, so erfährt Retinal eine Strukturänderung, nämlich eine Isomerisierung um eine Doppelbindung: Es wird vom 11-cis Retinal in die all-trans Form umgewandelt. In Fall einer zweifach substituierten Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung können die beiden Substituenten entweder auf die gleiche Seite der Doppelbindung zeigen (die cis-Form) oder auf entgegengesetzte Seiten (die trans-Form). Die Umwandlung vom 11-cis in das 11-trans Isomer erfordert Absorption von Licht einer bestimmten Wellenlänge. Durch die Isomerisierung ändert sich die Form des Retinals. Im Protein-gebundenen Zustand befindet sich Retinal im Innern des Helixbündels und wird von Seitenketten des Proteins eng umschlossen. Daher ist es nicht weiter verwunderlich, dass die Isomerisierung von Retinal eine Änderung der Konformation des gesamten G-Protein-gekoppelten Rezeptors bewirkt.⁸ Rufen wir uns dazu noch einmal die Architektur eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors in Erinnerung.

Sieben relativ lange Helices durchqueren die Membran. GPCRs leiten Signale vom Zelläusseren in das Zellinnere und vermögen dadurch die äussere Zellmembran, die undurchlässig für die meisten sonstigen chemischen Botenstoffe ist, zu überbrücken. Auf der intrazellulären Seite bindet ein weiteres Protein an den GPCR: Das G-Protein, das seinen Namen daher hat, dass es Guanosindiphosphat (GDP) bzw. Guanosintriphosphat (GTP) bindet. GTP ist dem Adenosintriphosphat (ATP) chemisch sehr verwandt, eine Verbindung, die als Energiequelle für den Organismus überragende Beutung hat. Die Aktivierung von GPCRs führt dazu, dass das gebundene G-Protein, welches im Fall von Rhodopsin auch Transducin genannt wird, in zwei Untereinheiten zerfällt.⁹ Diese beiden

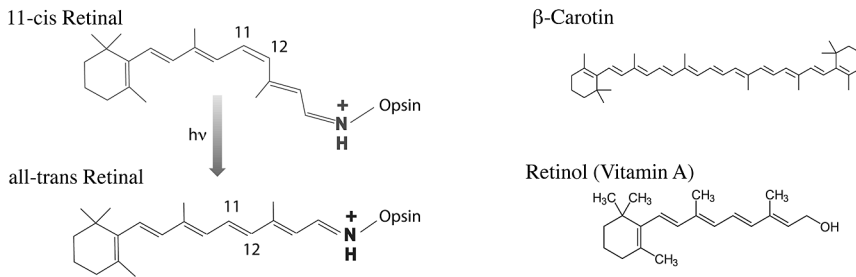


Abb. 3: Figur: Formeln von 11-cis und all-trans Retinal (links), β -Carotin und Retinol (rechts).

Untereinheiten vermögen weitere biochemische Prozesse in Gang zu setzen. Als Folge werden unter Anderem häufig Ionenkanäle geöffnet oder geschlossen oder die Produktion bestimmter Proteine (die Expression) in Gang gesetzt. Aber woher «merkt» das G-Protein, welches an der inneren Membranseite an den GPCR bindet, dass der Rezeptor aktiviert ist? Grundlegendes zum Verständnis der Aktivierung lernten die Wissenschaftler dazu durch das Studium von Rhodopsin: Stellen wir uns einen GPCR als ein System von Stangen vor, die über Zahnräder miteinander verbunden sind. Wird eine der Stangen an dem einen Ende um die eigene Achse gedreht, so dreht sich das andere Ende mit. Im Fall der GPCRs bedeutet das, dass eine Rotation um die Achse der Helices automatisch eine Konformationsänderung an den beiden Enden der Helices, also im Bereich der Loops, bewirkt. Da das G-Protein an die innere Membranseite des GPCRs bindet, können wir somit verstehen, warum das G-Protein während der Aktivierung des GPCRs eine Änderung seiner Struktur erfährt. Wenn die Stangen über Zahnräder miteinander gekoppelt sind, so drehen sich auch andere Stangen mit. In unserem Fall sind die Helices dicht gegeneinander gepackt und berühren einander. Dreht sich jetzt eine Helix um ihre eigene Achse, so ändern auch andere Helices ihre Position. Im Fall von Rhodopsin berühren sich die beiden Helices 3 und 6. Für die biologische Funktion ist es aber nicht nur wichtig, dass der Rezeptor möglichst schnell aktiviert wird (d.h. der Lichtreiz möglichst rasch in einen Nervenimpuls umgesetzt wird), sondern auch, dass der Rezeptor schnell wieder deaktiviert werden kann. Verschwindet der Lichtreiz, so muss auch diese Änderung möglichst schnell weiter geleitet werden. Es muss also einen Mechanismus geben, der die ursprüngliche Struktur des Rezeptors rasch wieder herstellt. Im

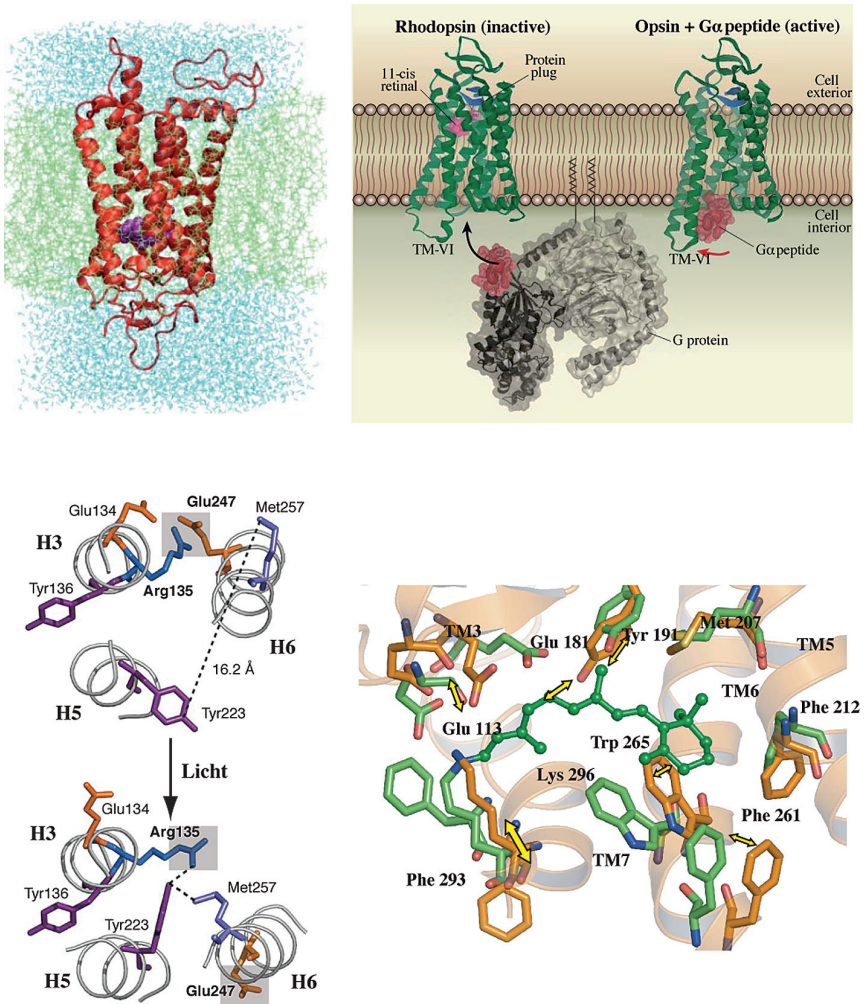


Abb. 4: Struktur und Aktivierung von Rhodopsin. Links oben: Schematische Darstellung der Struktur von Rhodopsin, darin sind die Membrankomponenten grün und Wassermoleküle hellblau dargestellt, Retinal als Kugeldarstellung in dunkelblau (eigene Darstellung aus pdb entry 1HZX). – Rechts oben: Rhodopsin in der Membran in Gegenwart des G-Proteins (Quelle: Schwartz/Hubell, Nature 455, 2008, 473f.). – Unten links: Änderung der Konformation von Rhodopsin vor (oben) und nach (unten) Isomerisierung des Retinal. Die dabei gebrochene Salzbrücke ist grau unterlegt (Quelle: Park et al, Nature 454, 2008, 183–187). – Rechts unten: Seitenkettenänderungen in der Retinal Bindetasche (Quelle: Ahuja et al., Nature Structural and Molecular Biology 16, 2009, 168–175).

Fall unseres Stangenmodells bedeutet das, dass man die Stangen gegen einen Widerstand verdrehen muss. Bleibt dann das drehende Moment aus, so schnellen die Stangen wieder in ihre ursprüngliche Position zurück. Im Rhodopsin wird die relative Lage der Helices 3 und 6 durch eine Salzbrücke zwischen einer positiv geladenen Seitenkette einer Aminosäure in Helix 3 und einer negativ geladenen Seitenkette einer Aminosäure in Helix 6 bestimmt.¹⁰ Positiv geladene und negativ geladene Seitenketten ziehen einander an, so wie dies ungleichnamige Pole zweier Magneten tun. Durch die cis-trans Isomerisierung des Retinals werden Helix 3 und Helix 6 gegeneinander verdreht und die Salzbrücke gebrochen. Im Verlaufe der Deaktivierung des Rezeptors wird das all-trans Retinal übrigens vom Rhodopsin entfernt und von Enzymen (das sind Proteine, die bestimmte Reaktionen beschleunigen) wieder in das 11-cis Isomer umgewandelt. Nachdem «rezykliertes» Retinal wieder eingebaut wurde, wird die Salzbrücke erneut gebildet und somit die Struktur des inaktivierten Rezeptors wiederhergestellt. Die ursprüngliche Aktivierung des Rezeptors, hervorgerufen durch die cis-trans Isomerisierung von Retinal, verläuft in unvorstellbar kurzen 200 Femto-Sekunden (eine Femtosekunde ist eine quadrillionste Sekunde, 10^{-15} s) mit einer extrem hohen Effizienz.

Der Aktivierungsmechanismus des Rhodopsin beruht auf einem sogenannten induzierten Fit.¹¹ Die Ursprünge der Rezeptortheorie gehen auf den deutschen Chemiker Emil Fischer zurück. Er prägte das Schlüssel-Schloss Modell, das besagt, dass ein Molekül einen Rezeptor genau dann aktivieren kann, wenn seine Form komplementär zur Bindestelle im Rezeptor ist, d.h. es muss wie der Schlüssel ins Schloss passen. Das ist für die Rezeptor*selektivität* wichtig, ein Hormon, das einen Neurorezeptor aktiviert, soll ja schliesslich nicht auch den Herzmuskel aktivieren! Wenn man sich die Funktionsweise moderner Sicherheitsschlösser aber genauer anschaut, so sieht man, dass sich in der Tat Teile des Schlosses dem Schlüssel anpassen. Und so verhält es sich auch mit manchen Rezeptoren: Während der Bindung des Liganden an den Rezeptor verändert auch der Rezeptor geringfügig seine Struktur. Eine solche Anpassung der Struktur des Rezeptors beobachten wir, wenn 11-cis Retinal zur all-trans Form isomerisiert und sich die relative Position von Helix 3 zu Helix 6 verändert. Diese konformationellen Anpassungen auf der Rezeptorseite sind zum ersten Mal von Daniel Koshland (allerdings für andere Systeme) postuliert worden. Koshland, der vor zwei Jahren verstarb, war ein hervorragender Wissenschaftler und hat ein bemerkenswertes Curriculum Vitae. Als Erbe des Jeansfabrikanten Levi Strauss wurde er lange auf der Liste der reichsten Amerikaner geführt. Koshland entschied sich aber glücklicherweise für eine akademische Karriere, was das Wall Street Journal in einem Nachruf am 28.6.2007 zu dem bemerkenswerten Satz verleitete «... he chose Genes over Jeans».

Von der Aktivierung der Photorezeptoren zum Nervensignal

Letztendlich führt die Aktivierung von Rhodopsin durch ein Lichtquant zur Freisetzung von cGMP.¹² cGMP ist ein sekundärer Botenstoff für manche Kationenkanäle (Kationen sind positiv geladene Ionen). Die Ruhespannung der Plasmamembran der Zapfen beträgt ungefähr -40 mV und wird durch verschiedene Ionenkanäle, die von cGMP reguliert werden, bestimmt. Die Zapfen werden, wie oben geschildert, an einem Ende von Synapsen abgeschlossen, an die wiederum Bipolarzellen anschließen. Diese haben am entgegengesetzten Ende wiederum Synapsen, die diese mit den Nervenbahnen verknüpfen. Synapsen enthalten kleine Spalten, über die der Impuls mittels eines chemischen Botenstoffes weitergeleitet wird. Im Ruhezustand, also im Dunkeln, wird über die Synapsen zwischen Zapfen und Bipolarzellen permanent Glutamat ausgeschüttet, während die Synapsen zwischen Bipolarzellen und Nervenleitern keine Neurotransmitter freisetzen. Wird ein Lichtquant absorbiert, so wird als Folge die cGMP Konzentration gesenkt, und die cGMP-abhängigen (vorwiegend Kalzium) Ionenkanäle werden geschlossen. Dadurch stoppt die Ausschüttung des Neurotransmitters von Seiten der Zapfen, was wiederum bewirkt, dass am anderen Ende der Bipolarzelle die Ausschüttung von Neurotransmittern gestartet wird. Letztere ruft das elektrische Aktionspotential in den Nervenleitern hervor, das dann an das Gehirn weitergeleitet wird. Wird ein einziges Photon von einem Rhodopsin-Molekül absorbiert, so werden in der Folge 500 G-Proteine aktiviert, was zur Schließung von 250 Kalziumkanälen führt, so dass sich das Membranpotential um circa 1 Millivolt ändert. Die Komplexität biologischer Regelkreise ist immer wieder faszinierend, und macht die naturwissenschaftliche Forschung so spannend!

In diesem Beitrag konnten viele Aspekte der Biologie des Sehens nur sehr kurz angesprochen werden. Ich möchte den Leser daher ausdrücklich dazu ermuntern, ein wenig in der Literatur zu stöbern, um sich weiter in diese faszinierende Materie einzuarbeiten! Viele der hier erwähnten Arbeiten wurden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht, z. B. *Science* oder *Nature*. Leider sind diese dem Nicht-Fachpublikum häufig nicht zugänglich. Eine für Laien in meinen Augen sehr nützliche Quelle ist die Online-Enzyklopädie Wikipedia (<http://de.wikipedia.org>), in der sich Einträge über alle hier beschriebenen Techniken finden. Eine kurze Beschreibung der Molekularbiologie von Membranproteinen finden Sie zum Beispiel in dem Buch «Molekularbiologie der Zelle» von Alberts, Johnson, Lewis, Raff, Roberts und Walter oder in dem wunderbaren Buch über Strukturbiologie von Branden und Tooze, «Introduction to Protein Structure».¹³

Anmerkungen

- 1 Siehe auch Thomas C. Litzinger/Katja Del Rio-Tsonis: Eye Anatomy. In: Encyclopedia of Life Sciences, 2002 (Online-Enzyklopädie, siehe www.els.net).
- 2 Paul H. Hargave: Rhodopsin. In: Encyclopedia of Life Sciences, 2001 (Online-Enzyklopädie, siehe www.els.net).
- 3 Vgl. Kensal E. van Holde/W. Curtis Johnson/P. Shing Ho: Principles of physical biochemistry. Prentice Hall 1998.
- 4 Krzysztof Palczewski (et al.): Crystal structure of rhodopsin, a G-protein coupled receptor. In: Science 289 (2000), 739–745.
- 5 Carl Branden/John Tooze: Introduction to Protein Structure. New York 1999.
- 6 Brian K. Kobilka: G-protein-coupled receptor structure and activation. In: Biochimica et Biophysica Acta 1768 (2007), 794–807; V.P. Jaakola (et al.): The 2.6 angstrom crystal structure of a human A2A adenosine receptor bound to an antagonist. In: Science 322 (2008), 1211–1217; J.H. Park (et al.): Crystal structure of the ligand-free G-protein-coupled receptor opsin. In: Nature 454 (2008) 183–187; Paul S.-H. Park (et al.): Activation of G-protein coupled receptors: beyond two-state models and tertiary conformational changes. In: Annual Review of Pharmacology and Toxicology 48 (2008), 107–141; T. Warne (et al.): Structure of a beta1-adrenergic G-protein-coupled receptor. In: Nature 454 (2008), 486–491; S.G.F. Rasmussen (et al.): Crystal structure of the human beta(2) adrenergic G-protein-coupled receptor. In: Nature 450 (2007), 383–384.
- 7 Palczewski (et al.), Crystal structure of rhodopsin (wie Anm. 4).
- 8 Kobilka, G-protein-coupled; Park, Crystal structure; Park, Activation of G-protein (alle wie Anm. 6).
- 9 Siehe auch Bruce Alberts/Alexander Johnson/Julian Lewis (et al.): Molekularbiologie der Zelle. 4. Auflage. Weinheim 2004.
- 10 Reiner Vogel (et al.): Functional role of the «ionic lock» – an interhelical hydrogen-bond network in family A heptahelical receptors. In: Journal of Molecular Biology 380 (2008), 648–655.
- 11 Park, Crystal structure; Park, Activation of G-protein (beide wie Anm. 6); William M. Oldham (et al.): Mechanism of the receptor-catalyzed activation of heteromeric G proteins. In: Nature Structural and Molecular Biology 13 (2006), 727–777; Tue Schwartz/Wayne L. Hubell: A moving story of receptors. In: Nature 455 (2008), 473–474.
- 12 Alberts (et al.), Molekularbiologie (wie Anm. 9).
- 13 Alberts (et al.), Molekularbiologie (wie Anm. 9); Branden/Tooze, Introduction to Protein Structure (wie Anm. 5).